



文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」

温度を基軸とした生命現象の統合的理解(温度生物学)

Thermal Biology

English

トップ

領域概要

研究組織・メンバー

シンポジウム・会議

研究成果

情報発信

ハンドブック(用語集)

班員専用

Contents

学術論文(英文)

学術論文(邦文)

特許・受賞

研究報告



C. エレガンスにおいてRNA分解酵素 ENDU-2は低温耐性を含む複数の現象を細胞自律的かつ非自律的に制御する

【はじめに】

生物の温度に対する応答や適応は生命の維持と種の繁栄にとって重要である。本研究では、シンプルな動物である線虫 *C. エレガンス* (*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)) の低温耐性現象を指標に、ヒトの役割が十分には明らかになっていなかったカルシウム依存性のエンドリボヌクレアーゼ(ENDOU)が低温耐性に関与すること、さらに、ENDOUを介して筋肉が頭部の化学受容ニューロンを調節することを紹介する。

【背景】

*C. エレガンス*は飼育温度に応じて、低温下における耐性を変化させる。例えば、25°Cで飼育された野生株個体は、2°Cで死滅するのに対して、15°Cで飼育された個体は、2°Cで生存できる現象である(参考文献1, 3)。これまでの解析から、*C. エレガンス*の低温耐性に関わる遺伝子や組織の一部が見つかってきている。頭部に存在する1対の温度受容感覚ニューロン(ASJ)が温度を受容し、そのシナプスからインスリンを分泌する。インスリンは、腸のインスリン受容体で受容され、その下流に存在するFOXO型転写因子(DAF-16)の活性を抑制することで、遺伝子発現を制御している。また、腸がステロイドホルモンを介して精子に影響を与え、さらに、精子がASJ温度受容ニューロンの神経活動をフィードバック制御することも見つかっている(参考文献2, 3)。しかし、低温耐性に関わる分子機構とその組織ネットワークには未知の点が残されている。

【研究内容】

先行研究から、温度依存的に発現変動する遺伝子がDNAマイクロアレイ解析から同定されており、その中において、*endu-2*と呼ばれる遺伝子はインスリン受容体の変異体において、発現レベルが大きく変動していた(参考文献1)。この *endu-2* の変異体は、25°C飼育後に2°Cでも生存できる低温耐性の上昇が確認されていた(参考文献1)。本研究では、この *endu-2* 遺伝子の低温耐性における役割を詳細に解析した。

ENDO-2は、ヒトのカルシウム依存性エンドリボヌクレアーゼであるENDOUと高い類似性を示した。本研究における生化学的解析からENDO-2もRNAを分解するendoribonucleaseであることを同定した。ENDO-2の発現細胞を解析したところ、頭部の感覚ニューロンや腸、筋肉組織で発現していた。*endu-2*変異体の低温耐性異常は、*endu-2*変異体において既知の低温耐性に関わる細胞であるASJ温度受容ニューロンや腸で *endu-2* 遺伝子を発現させても回復しなかった。ところが、*endu-2* 遺伝子を *endu-2* 変異体のADLと呼ばれる頭部の1対の感覚ニューロン、または筋肉細胞で発現させることで、変異体の低温耐性異常が回復した。

ADL感覚ニューロンは、忌避性の化学受容ニューロンとして知られていた。このADL感覚ニューロンが化学物質だけでなく、温度にも応答するかを、カルシウムイメージング法をもちいて解析した。その結果、野生株のADL感覚ニューロンは温度に応答し、非温度受容体型のTRPチャンネルがADLニューロンの温度情報伝達に必須であることが示唆された。ADL感覚ニューロンの温度応答性は、*endu-2*変異体において、顕著に低下していた。しかし、*endu-2*変異体のADLニューロンまたは筋肉細胞で *endu-2* 遺伝子を発現させることで、ADL感覚ニューロンの温度応答性も回復した。つまり、(1)筋肉がADLニューロンを調節し体の温度耐性を調節すること(図1)、(2)ADLの中でもENDO-2が動き温度耐性を調節していることが示唆された(図1)。

ENDO-2によって発現制御を受ける転写産物候補を探索するために、野生株と *endu-2* 欠損変異体の体内RNAの種類と量を、次世代シーケンサーを使ったRNAシーケンシング解析により比較した。その結果、プログラム細胞死(アポトーシス)を誘導することで知られているカスパーゼ(CED-3)が、ENDO-2の下流で働いていることが見つかった。GFPを用いてニューロンの形態観察をおこなった結果、ENDO-2とカスパーゼは、従来の細胞死ではなく、ニューロンにおけるシナプスの数を適切に調節していることが示唆された(図2)。

以上のように、カルシウム依存性エンドリボヌクレアーゼであるENDO-2は、(1)筋肉による頭部のADL感覚ニューロンの調整と、(2)ニューロン内のシナプスの数の調節という、2つの役割を持つことで、温度耐性を調節していることが示唆され、これらの現象が組み合わさり、温度耐性が調節されていることが分かった。

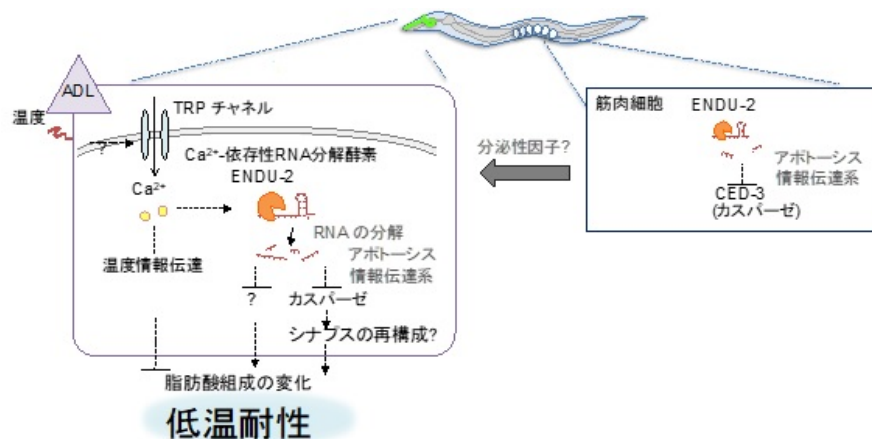


図1 ENDU-2を介した筋肉による頭部の感覚ニューロン(ADL)の調節とADL内の調節
筋肉がADLニューロンを調節し体の温度耐性を調節する。ADLの中でもENDU-2が働き温度耐性を調節する。

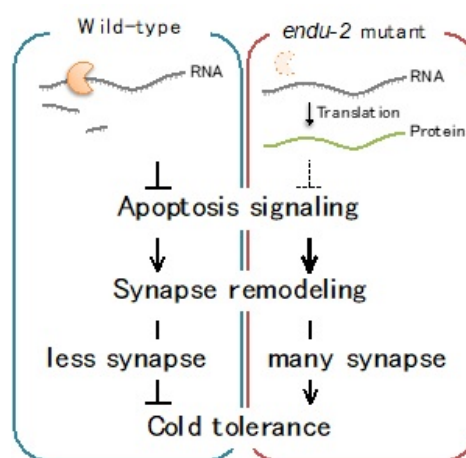


図2 ENDU-2が関わる低温耐性経路の一例

低温耐性において、ENDU-2はRNA分解酵素としてアポトーシス関連遺伝子の発現調節を行い、シナプス数を適切に制御している。その結果として、低温耐性に関わる神経伝達が正常に行われると考えられる。

発表論文

Ujisawa T, Ohta A, Ii T, Minakuchi Y, Toyoda A, Ii M, Kuhara A.
Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in *C. elegans*
PNAS, DOI: 10.1073/pnas.1808634115, 2018

参考文献

- Ohta, A., Ujisawa, T., Sonoda, S., Kuhara, A.
Light and pheromone-sensing neurons regulate cold habituation through insulin signaling in *C. elegans*.
Nature commun. 5: 4412, 1-12, 2014
- Sonoda S., Ohta, A., Maruo, A., Ujisawa, T., Kuhara, A.
Sperm affects head sensory neuron in temperature tolerance of *Caenorhabditis elegans*.
Cell Reports, 16, 1, 56-65, 2016.
- 藤田茉優, 大西康平, 太田茜, 久原篤
低温耐性を司る組織ネットワーク
月刊「細胞」 特集 低温の生物学と医学, 50(9), 8(464)-11(467), 2018